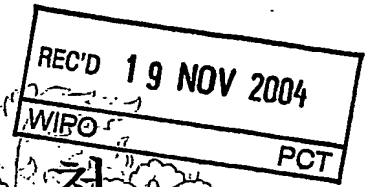


PCT/KR 2004 / 002496
RO/KR 01.11.2004



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0077158
Application Number

출원 년 월 일 : 2004년 09월 24일
Date of Application SEP 24, 2004

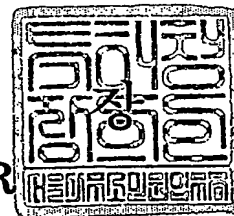
출원인 : 씨제이 주식회사
Applicant(s) CJ Corp.



2004 년 10 월 23 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0026
【제출일자】	2004.09.24
【국제특허분류】	A61K
【발명의 명칭】	서방성 제제
【발명의 영문명칭】	Sustained-release formulations
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조성환
【성명의 영문표기】	CHO, Seong Hwan
【주민등록번호】	580212-1260515
【우편번호】	442-470
【주소】	경기도 수원시 영통구 영통동 989-2 현대아파트 721동 602호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	구정
【성명의 영문표기】	KU, Jeong



1020040077158

출력 일자: 2004/10/25

【주민등록번호】	721120-1094612
【우편번호】	449-916
【주소】	경기 용인시 구성읍 중리 삼정아파트 101동 604호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	양은영
【성명의 영문표기】	YANG,Eun Young
【주민등록번호】	741206-2047624
【우편번호】	440-722
【주소】	경기 수원시 장안구 정자2동 두견마을아파트 334동 1207호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	안태군
【성명의 영문표기】	AN,Tae Kun
【주민등록번호】	750916-1538010
【우편번호】	449-780
【주소】	경기 용인시 삼가동 우남아파트 104동 104호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전은경
【성명의 영문표기】	JEON,Eun Kyung
【주민등록번호】	760421-2522615
【우편번호】	449-718
【주소】	경기 용인시 삼가동 진우아파트 104동 2202호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서혜란
【성명의 영문표기】	SUH,Hea Ran
【주민등록번호】	600718-2475926
【우편번호】	467-812
【주소】	경기 이천시 마장면 덕평리 산522-1 CJ제약연구소
【국적】	KR



1020040077158

출력 일자: 2004/10/25

【발명자】**【성명의 국문표기】**

김창주

【성명의 영문표기】

KIM, Chang Ju

【주민등록번호】

650613-1042212

【우편번호】

443-770

【주소】

경기 수원시 영통구 망포동 현대아이파크아파트 202동 102호

【국적】

KR

【우선권주장】**【출원국명】**

KR

【출원종류】

특허

【출원번호】

10-2003-0067588

【출원일자】

2003.09.29

【증명서류】

첨부

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

이영필 (인) 대리인

이태호 (인) 대리인

오국진 (인)

【수수료】**【기본출원료】**

0 면 38,000 원

【가산출원료】

32 면 0 원

【우선권주장료】

1 건 20,000 원

【심사청구료】

16 항 621,000 원

【합계】

679,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 우선권증명서류 원문_1통



【요약서】

【요약】

본 발명은

(a) 활성성분, 및 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵;

(b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및

(c) 활성성분 및 필름 코팅용 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층;

을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

서방성 제제, 탐스로신

【명세서】**【발명의 명칭】**

서방성 제제{Sustained-release formulations}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 서방성 제제의 구조를 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 3, 4, 및 5에서 제조한 본 발명의 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 5, 6, 및 7에서 제조한 본 발명의 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 8에서 제조한 본 발명의 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<5> 본 발명은 경구투여시 위장관에서 장시간에 걸쳐서 2 단계로 활성성분의 방출을 조절하는 서방성 제제에 관한 것이다.

<6> β -교감신경 수용체 차단제 및 부정맥 치료제와 같은 순환기계 치료제는 사용시 기립성 장애 등의 순환기계 부작용이 종종 관찰되고 있는데 기립성 장애 등의 부작용은 주로 투여후 초기에 생체에서 급격하게 혈중 농도가 상승되어 발생하는 것으로 이에 따른 용출 제어가 가능한 서방성 조성물이 요구된다.

- <7> 종래의 서방성 제제 중 친수성 중합체를 이용한 매트릭스 제제의 경우 간편하고 쉽게 제조할 수 있는 장점을 지니고 있다. 그러나, 투여 직후 소화관에서 제제가 물을 흡수하는 것으로 인하여 초기에 과량의 약물방출이 일어나는 단점이 있다. 또한, 초기에 약물의 농도구배에 의해 약물의 방출이 이루어지나 약물이 용해되어 나갈수록 농도구배의 감소와 확산거리의 증가로 인해서 그 속도가 감소하는 문제점이 있다. 이로 인해, 상기와 같은 친수성 중합체를 이용한 매트릭스 제제는 약물의 0-차 방출을 얻기 힘들며 특히, β -교감신경 수용체 차단제 및 부정맥 치료제와 같은 순환기계 치료제와 같이 기립성 장애를 나타내는 약물에는 적합치 않은 제제라고 할 수 있다.
- <8> 미국특허 4,252,786은 초기 약물 방출 지연 및 0차 방출속도를 갖도록 하기 위해 팽윤성 매트릭스에 소수성 및 친수성 중합체로 코팅을 한 제형을 개시하였다. 이러한 제제는 초기에 약물이 함유된 매트릭스가 젤화되는 동안 코팅에 의해 약물의 방출을 지연시킬 수 있으나, 코팅층이 파괴된 이후에는 약물이 일반 매트릭스 제형에서 볼 수 있듯이 약물의 농도구배에 의존하게 되는 문제점이 있다.
- <9> 미국특허 5,464,633은 팽윤 및 침식 특성을 갖는 매트릭스에 코팅층이 아닌 압축 정제층을 도입하여 초기에 급격한 약물의 방출을 억제하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 이 방법은 생산 공정이 매우 복잡하다는 단점을 지니고 있다.
- <10> 대한민국 특허공개 제1998-85592호는 약물을 함유하는 핵(core)에 두 종 이상의 고분자 물질을 사용하여 이중막 코팅층을 형성시킴으로써 약물방출을 제어하는 서방성 제제를 개시하고 있으며(즉, 이중막 시스템), 1차 코팅막의 팽윤을 2차 코팅막으로 억제시키는 시스템으로 설계되어 있다. 그러나, 이러한 정제는 제조공정이 복잡성이라는 단점을 지니고 있다.

<11> 셀룰로오스 아세테이트와 같은 수불용성의 단단한 막으로 핵부분을 둘러싼 삼투정 (osmotic pump)의 경우는 0-차방출을 나타내지만, 필름코팅 공정에서 유기용매를 사용해야 하고 삼투정의 방출구멍(hole)을 레이저로 뚫어야 하는 공정상의 어려움이 있다(US 1999-1713).

<12> 따라서, 초기의 급격한 약물방출을 0-차 방출에 가깝게 효과적으로 용출 제어가 가능한 서방성 제제가 요구된다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<13> 본 발명은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능한 서방성 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<14> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

<15> (a) 활성성분, 및 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵;

<16> (b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및

<17> (c) 활성성분 및 필름 코팅용 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층;

<18> 을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

<19> 상기 서방성 제제는, 친수성 고분자, 소수성 고분자, pH 의존성 고분자, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 고분자를 포함하는, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층 상에 코팅된 외피 코팅층을 더 포함할 수 있다.

- <20> 상기 서방성 핵에 포함되는 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 고분자일 수 있으며, 바람직하게는 3,500 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 고분자일 수 있다. 상기 고분자는 구체적으로는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 왁스류 (카나우바납), 나트륨 알지네이트, 포비돈, 폴리비닐알콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 잔탄검, 알긴산염 또는 그의 유도체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스가 사용될 수 있다.
- <21> 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자의 함량은 서방성 핵 총 중량에 대하여 약 1 내지 99 중량%인 것이 바람직하다.
- <22> 한편, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 포함되는 필름 코팅용 친수성 고분자는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 고분자일 수 있으며, 바람직하게는 3,500 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 고분자일 수 있다. 상기 고분자는 구체적으로는, 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 아크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <23> 상기 서방성 제제에서 서방성 핵상에 코팅된 장용성 필름 코팅층에 사용되는 고분자는 약 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자를 사용할 수 있다. 상기 서방성 제제의 외피 코팅층에 사용되는 고분자 또한 약 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자를 사용할 수 있다.
- <24> 상기 서방성 제제의 장용성 필름 코팅층 및 외피 코팅층에 사용된 장용성 고분자는 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레산-비닐계 고분자, 폴리메타아크릴레이트 공중합체,



및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 상기 장용성 고분자로서 메타아크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체를 사용할 수 있다.

<25> 본 발명이 제공하는 상기 서방성 제제에 함유되는 활성성분은 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 고지혈증 치료제, 심장 혈관계용 약제, 거담제, 항생제, 진정제, 스테로이드 화합물, 천식치료제, 비스테로이드성 소염제, 전립선 비대증 치료제, 항우울제, 항히스타민제, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<26> 상기 활성성분은 구체적으로 니페디핀, 펠로디핀, 시트리진, 슈도에페드린, 탐스로신, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용할 수 있으며, 그 중에서도 특히 탐스로신 또는 그 염산염인 것이 바람직하다.

<27> 상기 서방성 제제에 함유되는 활성성분이 탐스로신 또는 그의 염산염인 경우, 그 서방성 제제에 함유되는 탐스로신의 60 내지 99 중량%가 상기 서방성 핵에 존재하고, 1 내지 40 중량%가 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 것이 바람직하다.

<28> 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

<29> 본 발명에서 제공하는 서방성 제제는 초기의 급격한 약물의 방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출의 제어가 가능하도록 하기 위한 것으로서, 이를 위해 약물을 2 개의 층으로 분리하고 이들 2 개의 층 사이에 장용성 필름 코팅을 함유시키고, 선택적으로 초기의 약물 방출을 제어하는 외피 코팅층을 형성시킨 서방성 제제이다.

<30> 따라서, 본 발명이 제공하는 서방성 제제는



- <31> (a) 활성성분, 및 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵;
- <32> (b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및
- <33> (c) 활성성분 및 필름 코팅용 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층을 포함한다.
- <34> 상기 포유류의 장액이란 포유류의 소화기관중 십이지장, 소장, 및 대장에 존재하는 액체를 포괄하는 개념이며, 특히 소장 및 대장에 존재하는 액체를 말한다.
- <35> 상기 서방성 제제 중 서방성 핵은 그 제제에 함유되는 총 약물의 5 내지 99 중량%를 포함한다.
- <36> 상기 서방성 핵에 사용되는 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자는 약제학 분야에서 그러한 특성을 갖는 것으로 공지된 통상적인 고분자를 사용할 수 있으며, 활성성분을 서서히, 바람직하게는 0차 속도로 방출시키는 고분자가 바람직하게 사용될 수 있다. 또한, 고분자 화합물의 점도는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s일 수 있으며, 바람직하게는 3,500 mPa.s 내지 100,000 mPa.s이고, 더욱 바람직하게는 4,000mPa.s 내지 약 20,000mPa.s이다.
- <37> 이와 같은 점도 특성과 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 왁스류 (카나우바납), 나트륨 알지네이트, 포비돈, 폴리비닐알콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 잔탄검, 알긴산염 또는 그의 유도체가 있으며, 이들 중 1 종 이상의 성분을 조합하여 사용할 수 있다.



- <38> 상기 고분자 중에서 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 사용하는 것이 가장 바람직하며, 상업적으로 시판되는 메토셀 K4M CR Premium(Methocel K4M CR Premium, 다우케미칼, 미국)을 사용할 수 있다.
- <39> 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자는 고분자의 종류에 따라 달라질 수 있으나, 서방성 핵의 총 중량에 대하여 1 내지 99 중량%로 함유될 수 있으며, 바람직하게는 1 내지 50 중량%가 함유될 수 있다.
- <40> 상기 서방성 핵은 활성성분 및 상기 고분자 이외에, 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 예를 들어 희석제로서 미결정 셀룰로오스(예: 아비셀 (Avicel)등), 텍스트로즈, 전분, 슈크로오즈, 락토즈, 솔비톨, 만니톨, 인산칼슘(이칼슘 또는 삼칼슘) 등을 사용할 수 있으며, 붕해제로서 활석, 옥수수 전분 등을 사용할 수 있다. 또한, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시 메틸셀룰로즈 및/또는 히드록시프로필셀룰로오즈, 코포비돈 등을 사용할 수 있고, 용매로서 물, 에탄올 및 이소프로판올과 같은 저급 알콜 등을 사용할 수 있으며, 활택제로서 경질무수규산, 탈크, 스테아르산 및 그의 아연, 마그네슘 또는 칼슘염, 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용할 수 있다. 이외에도, 전분글리코산 나트륨(예: Primojel), 전분, 알긴산, 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 비등 혼합물, 흡수제, 착색제, 향미제, 또는 감미제 등을 함유할 수 있다.
- <41> 희석제로서 미결정 셀룰로오스를 사용하는 경우, 서방성 코어 총 중량에 대하여 약 10~90 중량%, 바람직하게는 약 60~90 중량%의 범위로 함유될 수 있다. 활택제는 서방성 코어 총 중량에 대하여 0.2 내지 2 중량%, 바람직하게는 약 1 중량%의 범위로 사용될 수 있다. 붕해제는 서방성 코어 총 중량에 대하여 0.2 내지 5 중량%, 바람직하게는 약 2 중량%의 범위로 사용



할 수 있다. 또한, 필요에 따라 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 서방성 코어 총 중량에 대하여 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 약 2 내지 10 중량%를 사용할 수 있다.

- <42> 본 발명의 서방성 제제는 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층을 포함한다. 장용성 필름 코팅층은 위에서 서방성 핵에 존재하는 활성성분의 방출을 차단하고 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 활성성분만을 초기에 과다방출 없이 지속적으로 방출되도록 한다.
- <43> 장용성 필름 코팅층에 사용되는 고분자는 통상적으로 사용되는 장용성 고분자를 사용할 수 있으며, 약 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것이 바람직하다. 사용 가능한 장용성 고분자는 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레산-비닐계 고분자, 폴리메타아크릴레이트 공중합체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다.
- <44> 상기 셀룰로오스계 고분자로는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 등을 열거할 수 있다. 폴리비닐계 고분자로는 폴리비닐알콜 프탈레이트, 폴리비닐부틸레이트 프탈레이트, 폴리비닐아세토아세틸 프탈레이트 등을 열거할 수 있다. 말레산-비닐계 고분자로는 폴리(비닐 아세테이트, 말레산 안하이드라이드), 폴리(비닐부틸 에테르, 말레산 안하이드라이드), 폴리(스티렌, 말레산 모노에스테르) 등을 열거할 수 있다. 또한, 폴리메타아크릴레이트 공중합체는 폴리메타아크릴레이트, 폴리메타아크릴레이트에 에틸아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 또는 트리에틸아미노에틸기가 1종 또는 2종이 공중합된 공중합체를 포함한다.
- <45> 상기 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자는 셀룰로오스아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 폴리메타아크릴레이트 공중합체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 더욱 바람직하며, 메타아

크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체(poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1)가 특히 바람직하다. 상기 메타아크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체로는 상업적으로 시판되는 유드라짓 L100, L12.5, L12.5P, 30D-55, L100-55 등이 사용될 수 있으며, 이중 유드라짓 L100-55를 사용하는 것이 바람직하다.

<46> 상기 장용성 필름 코팅층은 장용성 고분자 이외에도 통상적으로 사용되는 가소제를 포함할 수 있다. 그러한 가소제로는 폴리에틸렌 글리콜 및 그 유도체(예: PEG 6000), 지방산, 치환된 트리글리세라이드, 글리세라이드, 피마자유, 및 수소첨가된 피마자유 등이 있다. 상기 장용성 필름 코팅층을 형성하기 위한 코팅 용액에서 가소제의 함량은 5 내지 50% 일 수 있다. 또한, 상기 코팅용액은 필요에 따라 탄산수소나트륨 및/또는 라우릴 황산나트륨 등을 0.1 ~ 2 중량% 포함할 수 있다.

<47> 장용성 필름 코팅층은 서방성 제제의 총 중량에 대하여 약 1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 8 내지 12 중량% 일 수 있다.

<48> 한편, 상기한 바와 같이 본 발명의 서방성 제제는 제제에 함유되는 활성성분의 일부와 필름 코팅용 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층을 포함한다.

<49> 상기 약물-함유 필름 코팅층에 사용되는 고분자는 필름 코팅을 형성할 수 있는 통상의 친수성 고분자가 사용될 수 있으며, 그 양은 제제의 크기를 제한하고 제조를 효과적으로 하기 위하여 최소한으로 유지되는 것이 바람직하며, 서방성 제제의 총 중량에 대하여 약 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 약 3 내지 8 중량% 일 수 있다.



- <50> 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 사용되는 통상의 친수성 고분자 화합물의 점도는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s일 수 있으며, 바람직하게는 3,500 mPa.s 내지 100,000 mPa.s이고, 더욱 바람직하게는 4,000 mPa.s 내지 약 20,000 mPa.s이다.
- <51> 이와 같은 점도 특성과 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자로는 아크릴산 공중합체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (polyoxyethylene sorbitan ester), 또는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 등의 셀룰로오즈 화합물인 것이 바람직하다. 또한, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 포함되는 고분자의 양은 최종 제형, 예를 들어, 정제의 크기를 제한하고 제조를 효과적으로 하기 위하여 최소한으로 유지되는 것이 바람직하다.
- <52> 상기 활성성분-함유 필름 코팅층은 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 6000, 크리아세틴과 같은 가소제 등을 추가로 포함할 수 있으며, 코팅과정을 쉽게 하기 위해서 탈크 및 티타늄 디옥시드를 포함할 수 있다.
- <53> 본 발명의 서방성 제제는 약물을 서방성 핵 및 약물-함유 필름 코팅층에 적절히 나누어 함유시킬 수 있다. 예를 들어, 탐스로신 또는 그의 염산염을 사용할 경우, 제제에 함유되는 탐스로신 또는 그의 염산염의 60 내지 90 중량%가 상기 서방성 핵에 존재하고, 10 내지 40 중량%가 상기 약물-함유 필름 코팅층에 존재하는 것이 바람직하다.
- <54> 본 발명의 서방성 제제는 필요할 경우 투여 초기에 생체 내에서 급격한 혈중농도 상승을 억제함과 동시에 초기에 서방성 특성을 나타낼 수 있도록 약물-함유 필름 코팅층 상에 추가의 외피 코팅층을 형성할 수 있다. 이는 약물-함유 필름 코팅층에 존재하는 약물만을 초기에 지속적으로 방출되도록 하고, 또한 상기 약물-함유 필름 코팅층에 존재하는 약물의 마멸 방지,

안정성, 및 관능성 부여하는 역할도 병행할 수 있다. 외피 코팅층을 갖는 본원발명의 일구현예에 따른 서방성 제제이 모식도를 도 1에 나타내었다.

<55> 외피 코팅층에 사용되는 고분자는 필름코팅에 사용되는 친수성, 소수성 및 pH 의존성 고분자로 구성된 그룹에서 선택된 1 종 이상의 성분을 포함한다. 특히, 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레산-비닐계 고분자, 폴리메타아크릴레이트 공중합체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택하여 사용할 수 있으며, 그 중에서도 메타아크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체(poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1)가 특히 바람직하다. 메타아크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체로는 상업적으로 시판되는 유드라짓 L100, 30D-55, L100-55 등을 사용할 수 있으며, 특히, 유드라짓 L100-55를 사용하는 것이 바람직하다.

<56> 상기 외피 코팅층은 추가로 일반적으로 사용되는 가소제를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜 및 그 유도체, 지방산, 치환된 트리글리세라이드, 글리세라이드, 피마자유 및 수소 첨가된 피마자유 같은 가소제를 포함할 수 있다. 그리고, 필요에 따라 탄산수소나트륨 및/또는 라우릴 황산나트륨 등을 0.1 내지 2 중량% 포함할 수 있다.

<57> 상기 외피 코팅층에 함유되는 고분자의 함량 및 종류는 원하는 용출패턴에 따라 변경하여 사용할 수 있다. 즉, 상기 고분자의 함량이 증가할수록 제제 중에 함유되는 활성성분의 용출속도가 느려지게 되며, 특히 초기 방출속도가 큰 폭으로 낮아지게 된다. 즉, 본 발명의 서방성 제제는 외피 코팅층의 코팅량을 조절함으로써 초기 약물 방출을 효과적으로 조절할 수 있다. 원하는 용출 패턴에 따라 상이하지만, 외피 코팅층에 함유되는 상기 고분자의 함량 즉 코팅량은 상기 서방성 코어의 총 중량에 대하여 약 0.1 ~ 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 ~ 5 중량% 이다.



- <58> 상기 코팅은 통상의 코팅 방법에 따라 수행될 수 있으나, 정제 코팅을 위해 사용되는 팬 코팅법에 의한 수계 코팅에 의해 코팅하는 것이 바람직하다. 즉, 상기 고분자의 수성 현탁액을 분무하면서 상기 서방성 제제의 코팅을 수행하는 것이 바람직하다. 이 경우, 유기용매를 사용하지 않고 수성 현탁액을 사용하여 코팅을 수행하므로, 유기용매 사용에 따른 환경오염 등의 문제를 야기하지 않을 수 있다.
- <59> 본 발명의 약제학적 조성물은 상기에서 설명한 성분 및 함량을 갖도록 다양한 형태의 경구용 제제로 제제화 할 수 있다. 바람직하게는, 정제의 형태로 제조할 수 있으며, 정제 제형으로 제제화할 경우 구체적인 제조방법은 다음과 같다.
- <60> 본 발명의 서방성 제제에 함유되는 서방성 핵은 직접 타정 방법 또는 압축 과립 방법에 의해 제조할 수 있다.
- <61> 서방성 핵을 직접 타정방법(직타법)에 의해 제조하는 경우, 활성성분, 메토셀 K4M CR Premium 등의 팽윤성 고분자, 아비셀 PH102 등의 직타용 부형제, Primojel 등의 붕해제를 혼합한 후, 마그네슘 스테아레이트 등의 활택제를 추가 혼합하여 타정함으로써 서방성 코어를 제조할 수 있다.
- <62> 압축과립 방법에 의해 제조하는 경우, 활성성분, 메토셀 K4M CR Premium 등의 팽윤성 고분자, 아비셀 PH101 등의 부형제, L-HPC 등의 붕해제, HPC-L 등의 결합제, 마그네슘 스테아레이트 등의 활택제를 혼합한 후, 압축 과립기(예를 들어, roller compacter)로 과립을 제조하여 약 20 mesh로 체과한 후, 타정함으로써 서방성 핵을 제조할 수 있다.
- <63> 장용성 필름 코팅층은 통상의 코팅방법을 사용하여 형성시킬 수 있다. 예를 들어, 일반적인 팬 코팅법에 의한 수계코팅 방법을 사용할 경우, 시판되고 있는 아크릴리즈(유드라짓

L100-55가 포함된 코팅제, 칼라콘사) 코팅제를 물에 현탁시키고, 현탁액을 체과하여 코팅액을 제조한 다음, 서방성 핵을 팬 코팅기(예를 들어, Hi-coater)에 충전시키고, 유입온도를 50 ~ 80 ℃로 하고 배출 공기 온도를 약 30 내지 45℃로 하여 코팅을 실시하고, 통상의 방법으로 건조(예를 들어, 건조 공기로 30분간 건조)함으로써, 장용 필름 코팅층을 형성시킬 수 있다.

<64> 활성성분-함유 필름 코팅층 또한, 장용성 필름 코팅층과 같은 통상의 코팅 방법을 이용하여 형성시킬 수 있다. 예를들어, 일반적인 팬 코팅법에 의한 수제코팅 방법을 사용할 경우, 약물을 물에 녹인 후 시판되고 있는 오파드라이(PVA가 45.52% 포함된 코팅제, 칼라콘사) 코팅제를 약물액에 현탁시켜 코팅액을 제조한 다음, 장용성 필름 코팅층이 형성된 서방성 핵을 팬 코팅기(예를 들어, Hi-coater)에 충전시키고, 유입온도를 50 내지 80℃로 하고 배출 공기 온도를 약 30 내지 45℃로 하여 코팅을 실시하고, 통상의 방법으로 건조(예를 들어, 건조 공기로 30분간 건조)함으로써, 활성성분-함유 필름 코팅층을 형성시킬 수 있다.

<65> 외피 코팅층 역시 장용성 필름 코팅층과 같은 코팅방법을 사용하여 제조할 수 있다.

<66> 상기와 같이 제조된 서방성 제제는 정제일 수 있으며, 이 경우 수포성 팩(알루-알루; PVDC, PE, PVC-알루)과 같이 수증기가 통하지 않는 용기에 충전하여 보관할 수 있다. 또한, 상기와 같이 제조된 서방성 제제는 경질 캡셀 등에 충전하여 경질캡셀제로 제제화할 수도 있다.

<67> 상기와 같이 제조된 본 발명의 서방성 제제는 2 단계로 약물을 방출하며, 경구 투여 초기에 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 약물이 위액에서 지속적으로 방출된 후, 소장에서 수분 안에 장용성 필름 코팅층이 붕괴되고 다시 지속적으로 약물이 방출됨으로써 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능하다.



<68> 본 발명의 서방성 제제는 활성성분으로서 투여 초기에 생체 내에서 급격한 혈중농도 상승을 억제함과 동시에 서방성 특성을 나타낼 필요가 있는 약물에 적용할 수 있으며, 예를 들어, 당뇨병 치료제(글리메피라이드, 글리피자이드, 글리클라자이드, 메트포민 및 치료학적으로 동등한 그 염), 고혈압 치료제(이르베잘탄, 포시노프릴, 펠로디핀, 레르카니디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 아모술랄룰, 페린도프릴, 클리자프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 로잘탄, 독사조신, 칸데잘탄), 고지혈증치료제(심바스타틴, 로바스타틴), 심장 혈관계용 약제, 거담제, 항생제, 진정제, 스테로이드류, 천식치료제, 비-스테로이드성 소염제 등이 있으며, 특히, 전립선 비대증 치료제로서 광범위하게 사용되는 탐스로신 또는 그의 염산염에 더욱 바람직하게 적용될 수 있다.

<69> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

<70> 실시예 1

<71> (1) 서방성 핵의 제조

<72> 활성성분 및 첨가제의 조성(중량: mg)을 다음 표 1과 같이 하여 서방성 핵을 제조하였다.

<73> 【표 1】

조성	중량(mg)
펠로디핀	4.17
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	70
아미셀 PH102	35.2
마그네슘 스테아레이트	2
서방성 핵의 중량	111.42

<74> 혼합기에서 표 1에 기재되어있는 조성비에 맞추어 펠로디핀, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 직타형 부형제 Avicel PH102를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 압축하여 각각 111.42 mg인 백색 정제(즉, 서방성 핵)를 100,000개를 제조하였다.

<75> (2) 장용성 필름 코팅층

<76> 장용성 필름 코팅층은 유드라짓 L 30 D-55 (30% 수성현탁액, 14.3kg), PEG 6000 (10% 수성액, 4.15kg), 탈크 (1.1kg), 및 크레모포어(cremophor) EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한 후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. 상기 (1)에서 제조한 서방성 핵을 코팅 팬(즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 30 내지 40℃가 되도록 하였다. 장용성 필름 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 이를 건조 공기로 건조 시킨 후 상온에서 24시간 방치하였다.

<77> (3) 약물 함유 필름 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

<78> 물(35.007kg)을 약 70℃로 가열하고, 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 5mPa.s (12.99kg), 탈크(0.45kg) 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 그런 다음, 거기에 물(17.503 kg)을 가한 후, 펠로디핀(0.85kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. (2)에서 제조한 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 내지 50 ℃가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조

시키기 위하여 공기 공급을 약 10분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.

<79> 상기와 같이 제조된 서방성 정제의 평균 중량 145.81mg이었으며, 총 5mg의 펠로디핀을 포함하였다.

<80> 실시예 2

<81> (1) 서방성 핵의 제조

<82> 실시예 2의 서방성 핵의 코어성분의 조성 및 제조방법은 아래와 같다.

<83> 【표 2】

조성	중량(mg)
니페디핀	27.5
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	70
아비셀 PH102	35.2
마그네슘 스테아레이트	2
핵중량	134.75

<84> 혼합기에서 상기 표 5에 기재되어있는 조성비에 맞추어 니페디핀, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 직타형 부형제 Avicel PH102를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 압축하여 각각 134.75mg 인 백색 정제(즉, 서방성 핵)를 100,000개를 제조하였다.

<85> (2) 장용성 필름 코팅

<86> 장용성 필름 코팅층은 유드라짓 L 30 D-55 (30% 수성현탁액, 14.3kg), PEG 6000 (10% 수성액, 4.15kg), 탈크 (1.1kg), 및 크레모포어(cremophor) EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. (1)에서 제조한 서방성 핵을 코팅 팬 (즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온

도가 약 30 내지 40 °C가 되도록 하였다. 장용성 필름 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 이를 건조 공기로 건조 시킨 후 상온에서 24시간 방치하였다.

<87> (3) 약물 함유 필름 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

<88> 물(35.007kg)을 약 70 °C로 가열하고, 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 mPa.s(12.99kg), 탈크(0.45kg), 및 트리아세틴(1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 물 (17.503 kg)을 가한 후, 니페디핀(5.5 kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. (2)에서 제조한 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 내지 50 °C가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10 분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.

<89> 상기와 같이 제조된 서방성 정제의 평균 중량은 174.75 mg이었으며, 총 33 mg의 니페디핀을 포함하였다.

<90> 실시예 3 내지 5

<91> (1) 서방성 핵의 제조

<92> 실시예 3 내지 5의 서방성 핵의 코어성분의 조성 및 제조방법은 아래 표 3과 같다.

<93>



【표 3】

조성	중량(mg)		
	실시예 3	실시예 4	실시예 5
탐스로신 염산염	0.15	0.15	0.15
메토셀 K4M CR Premium	50	20	70
아비셀 PH102	47.85	77.85	27.85
마그네슘 스테아레이트	1	1	1
Primojel	1	1	1
핵의 양	100	100	100

<94> 혼합기에서 15 g의 탐스로신 염산염, 표 1에 기재되어있는 조성비에 맞춰 메토셀 K4M CR Premium(Methocel K4M CR Premium, 다우케미칼, 미국), 직타형 부형제 Avicel PH102, Primojel 을 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합한 다음 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 타정하여 각각 100 mg의 백색의 서방성 핵을 약 100,000개를 제조하였다.

<95> (2) 장용성 필름 코팅

<96> (1)에서 제조한 서방성 핵 5 kg을 코팅 팬(Hi-coater)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 30 내지 40 ℃가 되도록 하였다. 아크릴리즈(유드라짓 L100-55가 40% 포함된 코팅제, 칼라콘사) 500 g을 4배의 물에 현탁시켜 제조한 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 상기 서방성 핵에 분무한 다음, 공기 공급을 약 10분간 더 계속하여 건조하였다. 여기서 얻어진 정제의 아크릴리즈(유드라짓 L100-55가 40% 포함된 코팅제, 칼라콘사)의 코팅량은 상기 서방성 핵에 대하여 10% 였다.

<97> (3) 약물 함유 필름 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

<98> 코팅 팬(Hi-coater)안에 충전되어있는 상기 (2)에서 제조된 건조된 정제에, 배출 공기 온도가 약 30 내지 40 ℃가 되도록 유지하였다. 탐스로신 염산염 2.5 g과 오파드라이(PVA가 45.52% 포함된 코팅제, 칼라콘사) 코팅제 240 g을 4 배의 물에 현탁시켜 코팅액을 제조한 후



공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 상기 건조된 정제에 분무한 다음, 공기 공급을 약 10 분 간 더 계속하여 건조하였다. 여기서 얻어진 정제의 오파드라이(PVA가 45.52% 포함된 코팅제, 칼라콘사) 코팅제의 코팅량은 상기 정제에 대하여 4% 였다.

<99> (4) 외피 필름 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

100> 코팅 팬(Hi-coater)안에 충전되어있는 상기 (3)에서 건조된 정제에, 배출 공기 온도가 약 30 내지 40 ℃가 되도록 유지하였다. 아크릴리즈(유드라짓 L100-55가 40% 포함된 코팅제, 칼라콘사) 코팅제 12 g을 4 배의 물에 현탁시켜 코팅액을 제조한 후 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 상기 건조된 정제에 분무한 다음, 공기 공급을 약 10분간 더 계속하여 건조하였다. 여기서 얻어진 정제에서 아크릴리즈(유드라짓 L100-55가 40% 포함된 코팅제, 칼라콘사)의 코팅제의 코팅량은 상기 정제에 대하여 2% 였다.

101> 그 결과 얻어진 정제(실시에 3 내지 5)는 평균 중량 116 내지 117 mg을 가졌다.

102> (5) 용출시험

103> 상기에서 제조한 정제를 대상으로 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 일반 시험법중 용출시험 제2법에 준하여 시험하였다. 단, 37℃, 100 rpm 조건으로 초기 2 시간동안은 pH 1.2의 500 ml에 폴리소르베이트 80 용액(1.5% a.q.) 1 ml을 정확히 가한 것을 사용하였다. 나머지 3 시간동안은 37℃, 100 rpm 조건으로 pH 7.2의 인산염 완충액 500 ml에서 실시하였다. 용출시험 결과는 하기 표 4 및 도 2와 같다.

104>

【표 4】

시간	용출된 탐스로신 염산염의 양(중량%)		
	실시예 3	실시예 4	실시예 5
0	0	0	0
2	25.32	28.56	22.34
3	74.89	97.69	60.23
5	99.785	100.43	101.45

105> 상기 표 4 및 도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 정제에 포함된 약물 0.2mg 중 약 25%에 해당하는 0.05 mg은 초기 2 시간동안 서서히 방출하게 되고, 0.15 mg은 나머지 3 시간동안 서서히 방출되는 것을 알 수 있다.

106> 실시예 6 내지 7

107> 외피 코팅층의 효과실험

108> 실시예 6는 실시예 5와 동일한 조성과 방법으로 정제를 제조하고, 단지 실시예 5의 상기 정제에 대하여 외피 코팅층의 코팅량을 1% 로 하였다.

109> 실시예 7는 실시예 5와 동일한 조성과 방법으로 정제를 제조하고, 단지 실시예 5의 상기 정제에 대하여 외피 코팅층의 코팅량을 3% 로 하였다

110> [용출시험]

111> 상기에서 제조한 정제의 용출실험은 실시예 1 내지 3의 용출실험과 동일한 방법으로 실시하였다. 용출시험 결과는 다음 표 5 및 도 3과 같다.

112>

【표 5】

시간	용출된 탐스로신 염산염의 양(중량%)		
	실시예 5	실시예 6	실시예 7
0	0	0	0
0.5	13.5	18	3
1	16	21	7
1.5	18	23	11
2	22.34	25	15
3	60.23	58	62
5	101.45	99	99.5

113> 상기 표 5 및 도 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 정제에 함유된 약물 0.2 mg 중 약 0.05 mg은 초기 2 시간동안 서서히 방출되며, 그 방출 속도는 외피 코팅층의 양에 따라 달라진다는 것을 알 수 있다.

114> 실시예 8

115> 정제의 제조

116> 실시예 8의 정제의 조성은 아래 표 6과 같다.

117> 【표 6】

조성	중량(mg)
	실시예 6
염산 슈도에페드린	120
염산 시트린	5
히프로멜로스	99
HPC	30
마그네슘 스테아레이트	1
HPMC 2910	14.75
탈크	0.45
트리아세틴	1.5
정제 무게	271.7

118> (1) 서방성 핵의 제조

- 119> 혼합기에서 120 kg의 염산슈도에페드린, 99 kg의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 30.0 kg의 결합제 HPC(히드록시프로필셀룰로오즈)를 혼합하였다. 그런 다음, 마그네슘 스테아레이트 (500g)를 가하고, 완전히 혼합하였다. 그리고, 롤러 컴팩터 (roller compacter)로 리본형 과립을 제조하여 20 mesh의 체로 체과를 실시하였다. 다시 마그네슘 스테아레이트(500g)를 가하여 혼합한 후 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 압축하여 각각 250.0 mg 인 백색 정제를 100,000개 제조하였다.
- 120> (2) 장용성 필름 코팅
- 121> 실시예 3 내지 7 과 동일한 방법으로 백색 정제에 대하여 10 % 코팅을 실시하였다.
- 122> (3) 약물 코팅 현탁액의 제조 및 코팅
- 123> 물(35.007 kg)을 약 70℃로 가열하고, 여기에 HPMC 2910 mPa.s (14.75kg), 탈크 (0.45kg), 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가했다. 물(17.503kg)을 가한 후, 염산 시트린 (5kg)을 서서히 가했다. 현탁액을 균질화 한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. 상기 (2)에서 장용성 필름 코팅한 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 내지 50 ℃ 가 되도록 하였다. 상기 제조된 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름-코팅된 정제에 분무하고, 약물 함유-코팅층이 형성된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10 분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 꺼내어 저장하였다.
- 124> 상기한 바와 같이 처리함으로써 평균 중량 271.7 mg을 가지는 총 120 mg의 염산슈도에페드린과 5 mg의 염산시트린을 포함하는 정제를 얻을 수 있다.
- 125> (4) 용출시험

126> 상기 제조된 제제에 대해 용출시험을 수행하였다. 대한약전 일반 시험법 중 용출시험 제2법에 준하여 시험하였다. 단, 37℃, 100 rpm 조건으로 12시간동안 용출을 실시하였다. 실험 결과는 표 7에 나타낸 바와 같다.

127> 【표 7】

시간	실시예 8	
	염산 슈도에페드린(%)	염산 시트린(%)
0	0	0
1	8.3	100
2	17	-
4	49	-
6	70	-
8	84	-
12	100	-

128> 상계 제조된 정제 중 서방성 핵에 함유된 약물인 염산 슈도에페드린은 10-20%가 1-2시간 동안 방출을 나타내며, 활성성분-함유 필름 코팅층에 함유된 염산 시트린은 1-2시간동안 100% 방출을 나타내었다. 그리고, 90-80%의 염산 슈도에페드린은 남은 10-11시간동안 서서히 방출하였다.

【발명의 효과】

129> 본 발명에 따르면, 경구 투여시 초기의 급격한 약물 방출(burst release)을 효과적으로 차단하고, 장시간 지속적으로 약물을 방출하는 서방성 제제를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 서방성 제제의 제조 시 이용되는 장용성 필름 코팅층 및 외피 코팅층의 코팅 과정은 일반적인 코팅 공정을 사용하여 제조할 수 있어 제조공정상의 특별한 장치를 필요로 하지 않으며, 수계코팅 방법을 채용하여 제조할 수 있으므로 유기용매의 사용으로 인한 환경오염 등의 문제점을 피할 수 있는 장점이 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

(a) 활성성분, 및 포유류의 장액에서 침식 및 팽윤 특성을 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵;

(b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및

(c) 활성성분 및 필름 코팅용 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층;

을 포함하는 서방성 제제.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 필름코팅에 사용되는 친수성 고분자, 소수성 고분자, pH 의존성 고분자, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 고분자를 포함하는, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층 상에 코팅된 외피 코팅층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 고분자인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 4】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 포함되는 필름 코팅용 친수성 고분자는 1 mPa.s 내지 100,000 mPa.s의 점도를 갖는 친수성 고분자인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 5】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 왁스류 (카나우바납), 나트륨 알지네이트, 포비돈, 폴리비닐알콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 잔탄검, 알긴산염 또는 그의 유도체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 6】

제5항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자가 히드록시프로필메틸 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 7】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자의 함량은 서방성 핵 총 중량에 대하여 1 내지 99 중량%임을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 장용성 필름 코팅층에 사용되는 고분자가 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 9】

제2항에 있어서, 상기 외피 코팅층에 사용되는 고분자가 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 10】

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레산-비닐계 고분자, 폴리메타아크릴레이트 공중합체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 것임을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 11】

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 메타아크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 1:1 공중합체인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 12】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 사용되는 고분자는 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 아크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 것임을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 13】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 활성성분은 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 고지혈증 치료제, 심장 혈관계용 약제, 거담제, 항생제, 진정제, 스테로이드 화합물, 천식치료제, 비스테로이드성 소염제, 전립선 비대증 치료제, 항우울제, 항히스타민제, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 약물인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 14】

제13항에 있어서, 상기 약물은 니페디핀, 펠로디핀, 시트리진, 슈도에페드린, 탐스로신, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 15】

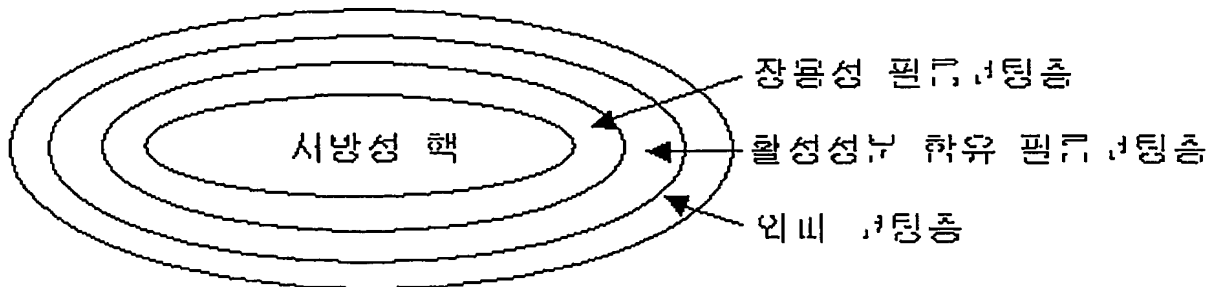
제14항에 있어서, 상기 활성성분은 탐스로신 또는 그 염산염인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 16】

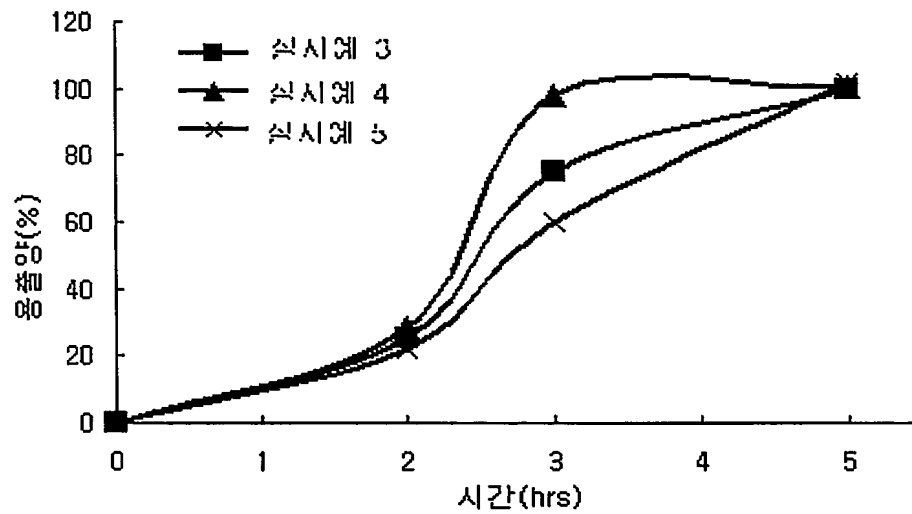
제15항에 있어서, 상기 제제에 함유되는 탐스로신 또는 그의 염산염의 60 내지 99 중량%가 상기 서방성 핵에 존재하고, 1 내지 40 중량%가 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【도면】

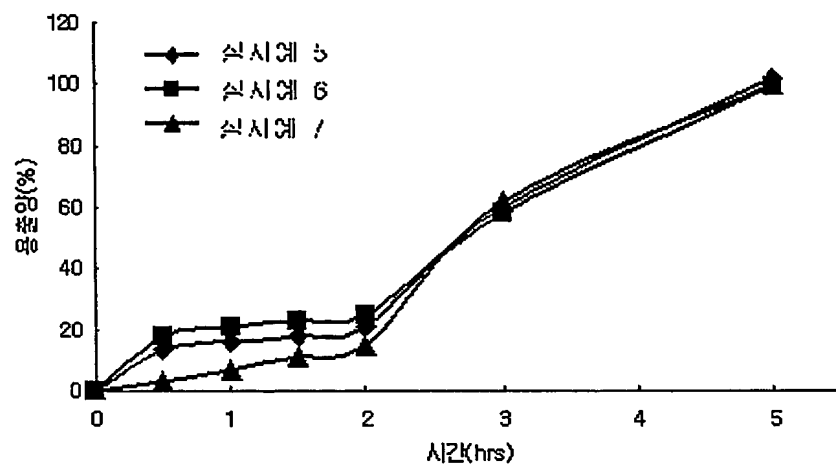
【도 1】



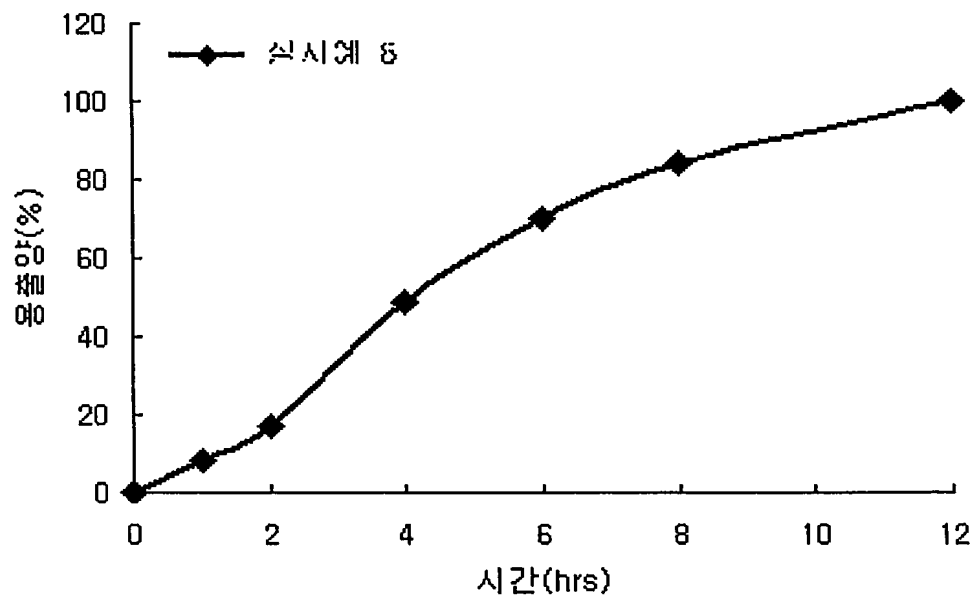
【도 2】



【도 3】



【도 4】



Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002496

International filing date: 25 September 2004 (25.09.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0077158
Filing date: 24 September 2004 (24.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 19 November 2004 (19.11.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse